
ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

GLANDES SURRENALES ET TOXI-INFECTIONS

par A. MARIE.

(DEUXIÈME MÉMOIRE)

En terminant notre premier mémoire (1) sur les recherches qui nous avaient permis de découvrir le pouvoir neutralisant exercé par l'adrénaline sur les toxines bactériennes solubles (2), nous rappelions que les accidents d'asthénie cardiaque, si fréquents dans certaines maladies infectieuses (diphthérie, tétanos, fièvres éruptives, fièvre typhoïde, etc.), étaient attribués aujourd'hui à une insuffisance de la fonction adrénalique des capsules et à l'affaiblissement consécutif du système cardio-vasculaire. Ainsi, on connaît des observations nombreuses de diphthérie (syndrome cardio-gastrique de la diphthérie, Sevestre) où l'adynamie cardiaque ne peut être expliquée par des lésions du myocarde et, comme d'autre part l'expérimentation a montré qu'une injection de toxine s'accompagne d'une chute énorme de la pression sanguine (Hallion, Enriquez), on a attribué la mort rapide dans les toxi-infections à une défaillance du système chromaffine des surrénales, dans lesquelles Roux et Yersin avaient déjà noté, conséutivement à la diphthérie, des

(1) *Ces Annales*, t. XXVII, p. 294.

(2) Nous avons montré plus tard que l'adrénaline neutralise aussi les toxines végétales, abrine, ricine. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1915, p. 330.

lésions dont Pettit devait faire plus tard l'étude histologique.

Dans ces nouvelles recherches sur l'adrénaline chez des animaux soumis à l'action des toxines solubles, l'impossibilité de nous procurer suffisamment de cobayes, animaux de choix pour l'étude de la toxine diptérique, a limité pour un temps nos expériences à la toxine téstanique (1), laquelle, d'ailleurs, constitue un test d'une valeur inappréciable. Mais avant de passer à l'étude expérimentale de l'adrénaline *in vivo*, il nous faut revenir sur l'action neutralisante exercée par cet alcaloïde.

Elle a été confirmée, plus d'un an après nos premières recherches, par deux Russes, S. Abramow et S. Mischennikow (2), dans un travail dont les résultats expérimentaux sont pleinement d'accord avec les nôtres. Ils montrent aussi que les mélanges adrénaline-toxine diptérique (ou téstanique) sont inoffensifs en injection intraveineuse à la condition, précisée par nous, d'avoir été exposés à 37°. Toutefois, l'explication proposée par Abramow et Mischennikow de l'action neutralisante est pour le moins étrange, puisqu'ils concluent que le pouvoir antitoxique de l'alcaloïde n'est pas d'ordre chimique et qu'il « appartient plutôt au type des réactions colloïdales, en ce sens que les molécules de toxine se précipitent par suite de leur contact avec un autre colloïde (*sic*), l'adrénaline ». Or nos recherches sur le pouvoir antitoxique de ce *cristalloïde* qu'est l'adrénaline, sous ses formes racémique, droite, gauche, ont montré que son action sur les toxines est bien d'ordre chimique et que les solutions de ses sels, toutes également neutres, ont présenté une activité comparable sur les toxines diptérique et téstanique.

Une telle action neutralisante s'exerce toujours suivant certaines proportions des deux corps en présence, ce dont voici un exemple.

La dose mortelle d'une toxine diptérique pour la souris, espèce particulièrement résistante, étant 0 c.c. 50, on l'injecte, mélangée avec la quantité maxima de chlorhydrate

(1) La toxine très active, dont nous nous sommes servi, nous a été obligeamment livrée par le Service de Sérothérapie de l'Institut Pasteur.

(2) *Zeits. für Immunitätsf. und exper. Ther.*, I, Orig., t. XX, p. 253.

d'adrénaline supportée par une souris de 15 grammes, soit 0 gr. 00015; quatre jours après, l'animal présente un début de paralysie diphtérique, en même temps que le témoin. Ainsi, tandis que chez le cobaye nous avons vu (1) la vingtième partie de la quantité d'adrénaline qu'il peut tolérer suffire à neutraliser 5 à 6 doses mortelles de toxine diphtérique, ce nouveau fait montre qu'une simple dose de celle-ci n'a pu être neutralisée chez la souris; par conséquent, cette neutralisation de la toxine par l'adrénaline exige certaines proportions des deux substances en présence, elle est bien d'ordre chimique. Faisons remarquer, toutefois, que nous ignorons le mécanisme qui préside à cette neutralisation: en effet, nous ne sommes pas en état de dire si l'alcaloïde des capsules, en plus de son action chimique, agit par lui-même, ou bien comme hormone (2), en provoquant la sécrétion d'une substance dans l'organisme, et cela puisque le seul critère de tout mode de neutralisation des propriétés toxiques dans les deux cas ne saurait être que d'ordre biologique.

En 1915, a paru un travail d'un Allemand, M. J. Stutzer (3), sur *l'action de l'adrénaline vis-à-vis des bactéries et de la toxine diphtérique*. On y relève les particularités suivantes. Les solutions de sels d'adrénaline qu'il a essayées étaient d'une acidité énorme puisqu'elles contenaient 0,0365 p. 100 d'HCl libre, dose déjà suffisante pour altérer toutes sortes de produits microbiens. Quant à l'adrénaline-base dont il s'est également servi, elle se dissolvait dans 1.000 parties d'eau, chose tout à fait extraordinaire, cette substance n'étant soluble que dans cinq fois plus de liquide (1 p. 5.000), circonstance qui limite d'ailleurs l'emploi de cette forme de l'alcaloïde, laquelle possède cependant un pouvoir neutralisant comparable à celui des sels d'adrénaline.

Une des questions les plus importantes dans l'action de l'adré-

(1) Ces *Annales*, loc. cit.

(2) Nous rappellerons que le terme d'hormone (*ὅρμη*, j'excite) a été proposé par W. B. Hardy à la suite de la découverte de la sécrétine (1902). Mais déjà en 1891, on trouve dans les travaux de Brown-Séquard cette conception d'après laquelle des sécrétions peuvent influer, par voie sanguine, d'autres cellules rendues ainsi solidaires les unes des autres grâce à un mécanisme autre que celui du système nerveux: les hormones sont des intermédiaires, des agents de liaison.

(3) *Zeits. für Immunitätsf. und exper. Ther.*, I; Orig., t. XXII, p. 372.

naline sur les toxines bactériennes solubles est la suivante : cet alcaloïde, qui neutralise leur pouvoir toxique, détruit-il leurs propriétés antigènes ?

I. — ADRÉNALINE ET ANTIGÈNE

Il paraît presque superflu de rappeler les nombreux exemples de poisons bactériens dont le pouvoir toxique ne va pas de pair avec celui d'antigène : les solutions des toxines solubles devenues complètement atoxiques, celles qu'on désigne sous le nom de toxoïdes, ont conservé leur propriété de donner naissance à des anticorps. Des agents chimiques, tels que la formaline, le sulfure de carbone, des composés iodés, etc., peuvent modifier complètement une toxine sans lui enlever ses caractères d'antigène, et il serait vain d'ajouter à cette liste l'adrénaline s'il ne s'agissait là d'une sécrétion normale de l'organisme. Mais précisément, en raison de cette circonstance, il devient tout à fait important de montrer que dans l'organisme les propriétés d'antigène de la tétanine sont conservées au contact de cet alcaloïde, que les veines capsulaires déversent dans la circulation (1) suivant un rythme réglé par le système sympathique.

* * *

EXPÉRIENCE I.

On soumet sept lapins vigoureux à des injections répétées, sous la peau, de mélanges exposés à 37°, et dans lesquels la quantité de chlorhydrate neutre d'adrénaline est plus que suffisante pour neutraliser le pouvoir toxique d'une quantité donnée de toxine tétanique, ce dont on s'assure par leur injection à des souris ; ensuite, les lapins sont saignés partiellement avant d'être éprouvés par l'inoculation de toxine pure dans les muscles d'une des cuisses postérieures (tableau 1).

(1) Les physiologistes estiment que, chez l'homme, la totalité du sang ne renferme pas au delà de 4 milligr. d'adrénaline à l'état normal.

TABLEAU 1. — Immunisation du lapin par des mélanges toxine-adrénaline.

20 novembre	27	4 décembre	11	18	23	31	5 janvier	14	15	16	18	22	23	25	28
Lapins.															
12 (2940).	3130	3240	3230	3350	3300	3420	3440	0 c.c. 05	0	0	+				
13 (3140).	3200	3300	3270	3100	3180	3120	3120	0 c.c. 05	0	0	0	0	0	0	0
14 (2780).	3000	2990	2980	2900	2880	2900	2920	0 c.c. 05	0	0	0	0	0	0	0
15 (2980).	3260	3070	3080	3030	2960	2970	2980	0 c.c. 05	0	0	0	0	0	0	0
16 (3330).	3540	3610	3610	3230	3390	3320	3320	0 c.c. 05	0	0	0	0	0	0	0
17 (2750).	3000	2920	3100	2650	2610	2710	2710	0 c.c. 08	0	0	0	0	0	0	0
18 (2590).	2530	2470	2540	2520	2350	2330	2410	0 c.c. 40	0	—	—	—	—	—	—
TT. 0 c.c. 0004.	0,0001	0,0003	0,0003	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Adr. 0 gr. 000415.	0,00015	0,0004	0,0004	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Témoins	49 (2,940).	20 (3,200).	0 c.c. 05	0	0	==	==	==	==	+
								0 c.c. 05	0	0	—	—	—	—	+

Le sérum de ces lapins n'avait aucun pouvoir antitoxique appréciable, mais ce tableau montre qu'il a suffi d'une quantité totale *très faible* de toxine surneutralisée par l'adrénaline pour assurer l'immunité à cinq lapins contre une dose mortelle, le sixième ayant présenté un téanos local avec une dose double de tétanine. Donc l'alcaloïde des surrénales ne détruit pas les propriétés vaccinantes de la toxine, tout en neutralisant ses propriétés toxiques, vraisemblablement suivant un processus d'oxydation.

Toutefois, il était indispensable de rechercher si de telles vaccinations pouvaient faire apparaître des anticorps dans le sérum des animaux, en un mot si les principaux caractères d'un antigène se trouvaient conservés dans une toxine traitée par l'adrénaline.

Pour cela, il était indiqué de s'adresser à des mammifères très petits et d'injecter des doses plus fortes d'antigène-adrénaline, après s'être débarrassé de l'excès de cet alcaloïde, extrêmement toxique. Nous allons voir que le procédé de la dialyse, qui paraît tout d'abord convenir, ne suffit pas, mais nous avons montré que la toxine tétanique neutralisée par l'adrénaline présente une propriété nouvelle et très intéressante, celle de passer à travers les membranes dialysantes en collodion. On sait, en effet, que Manea, Baroni (1), ont montré que la plus petite trace de toxine tétanique ne traverse pas les dialyseurs à base de nitro-cellulose, même sous pression, tandis que la toxine diphtérique passe en partie à travers de telles membranes.

EXPÉRIENCE II.

Trois sacs en collodion (à 3 p. 100 de fulmicoton), montés à l'extrémité d'un tube en verre et plongeant chacun dans un flacon d'eau distillée sont remplis de 30 cent. cubes, le premier de toxine tétanique pure, le deuxième de toxine incomplètement neutralisée par du chlorhydrate d'adrénaline, le troisième d'un mélange tout à fait neutralisé. Après 48 heures de séjour à la glacière, on recueille séparément chacun des six liquides que

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 4 mars 1911.

l'on additionne à saturation de sulfate d'ammoniaque chimiquement pur. Les précipités, desséchés sous le vide sulfurique, sont inoculés à doses convenables sous la peau de la patte à des souris; les liquides ne précipitant pas ont été injectés avant leur saturation par le sel (tableau 2).

TABLEAU 2. — Dialyse de mélanges toxine-adrénaline.

APPAREILS DIALYSEURS	SULFATE D'AMMONIAQUE	INJECTION
Dialyseur n° 1 (toxine pure). . . . { Liq. ext. Liq. int.	Aucun précipité. Précipité.	Rien. Tétanos.
Dialyseur n° 2 (toxine partiellement neutralisée). { Liq. ext. Liq. int.	Précipité (1). Précipité.	Rien. Tétanos.
Dialyseur n° 3 (toxine tout à fait neutralisée). { Liq. ext. Liq. int.	Précipité. Aucun précipité.	Rien. Rien.

(1) Les précipités mettent plusieurs heures à se faire.

Plus la toxine tétanique approche de sa neutralisation complète par l'adrénaline et plus elle tend à passer en totalité à travers les dialyseurs de collodium. Le deuxième, chargé d'une toxine partiellement neutralisée, nous présente le phénomène d'une façon saisissante : des deux côtés de la membrane de nitro-cellulose, l'un et l'autre liquide précipitent également bien par le sulfate d'ammoniaque, mais tandis que le précipité apparu dans le liquide intérieur donne un tétanos violent, celui du liquide extérieur ne produit aucun trouble apparent chez les animaux; par contre, il possède la propriété précieuse de les immuniser et de développer dans leurs humeurs le pouvoir antitoxique et le pouvoir préventif.

EXPÉRIENCE III.

Les précipités recueillis dans les liquides extérieurs des dialyseurs 2 et 3 de l'expérience précédente, puis desséchés sous le vide sulfurique, servent à préparer dans l'eau *distillée* une solu-

tion que l'on filtre à travers une bougie Chamberland, et qui est utilisée pour le traitement des animaux. En tout, 0 gr. 85 de précipité ont été dissous dans 105 cent. cubes d'eau, ce qui a donné après filtration 85 cent. cubes (tableau 3).

TABLEAU 3. — Immunisation de souris par l'antigène adrénaliné.

ANIMAUX ET DOSES D'ANTIGÈNE	ÉPREUVE	TOXINE	1	2	3	4	5	6	7
1. Souris : 4 c.c. 10, en 5 séances	V ^e jour.	0 c.c. 000001	0	0	0	0	0	0	0
2. Souris : { 4 c.c. en 5 séances	VII ^e jour.	0 c.c. 00001	≡	+					
3. Souris :	VII ^e jour.	0 c.c. 00001	0	≡	+				
4. Souris : 4 c.c. 70, en 7 séances	III ^e jour.	0 c.c. 00001	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+
5. Souris : 6 c.c. 40, en 8 séances	VII ^e jour.	0 c.c. 000001	0	0	0	0	0	0	0
6. Souris :	V ^e jour.	0 c.c. 00001	0	0	0	0	0	0	0
7. Sou ri :	V ^e jour.	0 c.c. 00001	0	0	0	0	0	0	0
8. Souris : { 40 c.c. 70, en 41 séances.	V ^e jour.	0 c.c. 00001	0	0	0	0	0	0	0
9. Souris :	V ^e jour								
10. Souris :	(saignée).								
11. Souris :		0 c.c. 000001	≡	≡	+				
12. Souris : {		0 c.c. 000001	—	≡	+				
13. Souris : { Témoins.		0 c.c. 000001	≡	≡	+				
14. Souris :		0 c.c. 000001	≡	≡	+				

Des souris, d'un poids moyen de 16 grammes, ont reçu de ce filtrat sous la peau : 5 des quantités variant de 4 à 6 cent. cubes en 5-15 jours, 5 de 2 à 10 cent. cubes en 3 semaines environ, sans présenter autre chose que de légères escharas, apparues vers le milieu des 6-11 séances d'inoculations. Un seul animal est mort au cours du traitement.

L'épreuve était faite à des dates variables après l'injection dernière.

TABLEAU 4. — Pouvoirs antitoxique et préventif du sang.

INJECTIONS DU SANG DES SOURIS 9 ET 10 DU TABLEAU 3	1	2	3	4	5	6	7
<i>Pouvoir antitoxique.</i>							
1. Souris : 0 c.c. 25 sang de souris 9 + 0 c.c. 00001 toxine	0	0	0	0	0	0	0
2. Souris : 0 c.c. 20 sang de souris 10 + 0 c.c. 00001 toxine	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pouvoir préventif.</i>							
3. Souris : 0 c.c. 50 sang de souris 9.	0 c.c. 00001 de toxine.	0	0	0	0	0	0
4. Souris : 0 c.c. 25 sang de souris 10.	0 c.c. 00001 de toxine.	0	0	0	0	0	0
<i>Témoins.</i>							
5. Souris : 0 c.c. 50 de sang neuf + 0 c.c. 000001 toxine	—	=	=	=	=	=	+
6. Souris : 0 c.c. 40 sang de souris neuve.	0 c.c. 000001						
7. Souris : 0 c.c. 50. Antigène adrénalé + 0 c.c. 000001 toxine	de toxine.	=	=	+	=	=	+

Dans les essais d'immunisation chez le lapin, la quantité d'antigène administrée, nous insistons là-dessus, a toujours été très petite de même que chez la souris, dont la teneur du sang en anticorps s'est montrée assez faible, puisque nous voyons le sang neutraliser seulement quelque dix doses mortelles de toxine (1). Mais si ces faits sont d'une certaine importance, elle est surtout d'ordre théorique, et nous attirons l'attention en particulier sur le pouvoir préventif des humeurs chez les souris, celui qui donne, selon nous, sa vraie caractéristique à l'immunisation active par un antigène bactérien.

Dans la préparation de celui dont nous étudions les propriétés, il entre nécessairement une certaine quantité de l'adrénaline employée pour la neutralisation de la toxine. En effet, l'alcaloïde dialyse d'abord dans le liquide extérieur qu'il colore en rose, et qui ne se charge que lentement de la toxine neutralisée; mais l'addition de sulfate d'ammoniaque a pour effet

(1) L'action toxique, locale et générale de l'adrénaline à doses répétées crée un obstacle à la poursuite des vaccinations.

de précipiter l'adrénaline en même temps que le poison microbien, ainsi qu'il est facile de s'en assurer en traitant une solution d'un sel neutre d'adrénaline ou d'adrénaline-base par du sulfate d'ammoniaque à saturation. Notre antigène tétanique est donc un précipité mixte (1) d'adrénaline et de toxine neutralisée par elle, et les animaux inoculés avec une solution de ce précipité mixte peuvent succomber aux accidents de l'empoisonnement par l'adrénaline. Est-il besoin d'ajouter que le traitement, quelque temps poursuivi par des doses croissantes de cet alcaloïde employé seul, a pour effet une accoutumance faible à ce poison, sans augmenter en rien la résistance naturelle de l'organisme à l'action de la toxine tétanique?

II. — ADRÉNALINE ET INTOXICATION TÉTANIQUE

Dans notre premier mémoire, nous avons vu que l'administration sous-cutanée de l'adrénaline n'a aucune action préventive contre une intoxication tétanique : toutes les fois que l'alcaloïde et la toxine sont injectés séparément sous la peau, ils restent inactifs vis-à-vis l'un de l'autre, leurs mélanges seuls exposés à 37° assurant l'innocuité de la toxine dans des conditions déterminées par nous.

L'expérience suivante fournit une nouvelle preuve de l'inactivité de l'adrénaline administrée dans ces conditions.

* * *

EXPÉRIENCE IV.

On injecte sous la peau dans la patte postérieure d'une souris 0 gr. 0002 de chlorhydrate d'adrénaline dissous dans 0 c.c. 25 d'eau physiologique, après quoi, sans retirer l'aiguille on y adapte une autre seringue chargée de 0 c.c. 0001 de toxine diluée dans 0 c.c. 25 d'eau physiologique. On a exposé d'autre part à 37° les deux mêmes dilutions mélangées ensemble.

(1) Aux doses employées pour l'inoculation des animaux, l'action du sulfate d'ammoniaque cristallisé est pratiquement négligeable dans ce précipité, qui contient en outre les albumoses et les sels du bouillon tétanique.

TABLEAU 5. — Inefficacité de l'adrénaline *in vivo*.

ANIMAUX	1	2	3	4	5	6	7
1. Souris : 0 gr. 0002 chl. d'adr., ensuite 0 c.c. 0004 de toxine	—	=	=	+			
2. Souris : Les deux substances mélangées (37°)	0	0	0	0	0	0	0
3. Souris : Toxine, 0 c.c. 0004	—	=	+				

Cette expérience et d'autres analogues, ou répétées avec des variantes, montrent que jamais on ne peut constater la moindre action préventive de l'adrénaline inoculée sous la peau des animaux, comme si la constriction des vaisseaux locaux empêchait l'absorption de l'alcaloïde et arrêtait son action. Chez les animaux surtout, on sait, en effet, que son administration sous-cutanée provoque très incomplètement l'élévation de la pression sanguine, l'adrénaline pouvant subir sur place une oxydation suffisante pour lui faire perdre jusqu'à 94 p. 100 de son activité physiologique (1). Mais, si les animaux inoculés de la sorte n'échappent jamais à l'intoxication téstanique, il n'en reste pas moins que l'adrénaline injectée à haute dose, voisine de la dose mortelle, n'est pas sans action sur la toxine, puisqu'on voit celle-ci disparaître dans le sang. Cette recherche doit nécessairement être faite chez de petits animaux.

EXPÉRIENCE V.

Des souris reçoivent sous la peau, ou bien dans le sang, une dose convenable d'adrénaline et, un certain nombre de minutes ou d'heures après, quelques millièmes de cent. cube de téstanine sous la peau; d'autres souris reçoivent la toxine seule. A des temps variables, les unes et les autres sont sacrifiées et leur sang est injecté à d'autres souris.

(1) Chez des animaux tels que le chien, le lapin, le cobaye, la dose mortelle, par kilogramme d'animal, de chlorhydrate d'adrénaline présente des écarts considérables, de 1 à 100, suivant que l'injection est faite dans les veines ou sous la peau. Chose inattendue, le cerveau supporte bien les injections d'adrénaline : la même dose, mortelle par la voie veineuse, est inoffensive par trépanation.

TABLEAU 6. — Disparition de la toxine dans le sang.

INJECTIONS	DU SANG							
		1	2	3	4	5	6	7
DE L'ADRÉNALINE ET DE TOXINE								
1. Souris : 0 gr. 00007 de chlor. adr. P.G.P. et 2 heures après 0 c.c. 0001 toxine té- tanique P.D.P.	15 minutes après la toxine, injection de la totalité du sang de 1 à une souris neuve.	0	—	—	—	—	—	—
2. Souris : reçoit seulement 0 c.c. 0001 toxine.	15 min. après.	—	—	—	—	—	+	—
3. Souris : 0 gr. 00007 chlor. adr. P.G.P. et 15 heures après 0 c.c. 000016 toxine P.D.P.	30 min. après	0	0	0	0	0	0	0
4. Souris : seulement 0 c.c. 000016 toxine.	30 min. après.	—	—	—	—	—	—	—
5. Souris : 0 gr. 0001 chlor. adr. P.G.P. et 5 heures après 0 c.c. 01 toxine P.D.P.	5 min. après.	0	0	0	0	0	0	0
6. Souris : 0 c.c. 01 toxine seule.	5 min. après.	0	—	—	—	—	+	—
7. Souris : 0 gr. 0001 chlor. adr. P.G.P. et 1 h. 30 après 0 c.c. 01 toxine P.D.P.	5 min. après.	0	0	0	0	0	0	0
8. Souris : 0 gr. 00007 adr.-base dans la veine (1) et 5 minutes après 0 c.c. toxine P.G.P.	4 h. après.	0	0	0	0	0	0	0
9. Souris : 0 gr. 00007 adr.-base dans la veine et 5 minutes après 0 c.c. 01 toxine P.G.P.	Non sacrifiée.	—	—	+	—	—	—	—
10. Souris : 0 c.c. 01 toxine.	Non sacrifiée.	—	+	—	—	—	—	—

(1) Nous rappellerons que l'injection dans l'une des veines latérales de la queue ne doit pas dépasser le volume d'un tiers de cent. cube, qu'on poussera très lentement en introduisant dans le vaisseau seulement la pointe de l'aiguille, très fine et non rugueuse.

Ainsi, l'adrénaline impuissante, après son introduction dans le tissu cellulaire, à empêcher l'intoxication par la tétanine, a cependant déterminé, directement ou *indirectement* (souris 1, 3, 5, 7), sa disparition dans le sang. En outre, nous trouvons dans le fait d'un téanos survenu malgré cette disparition, une preuve nouvelle de l'absorption directe du poison par les expansions nerveuses, qui ont pu le puiser dans la lymphe de la zone d'inoeulation où il reste longtemps à une concentration beaucoup plus élevée que dans le sang (1).

(1) Ces *Annales*; t. XVI, p. 818.

Chez le cobaye et le lapin, l'injection intraveineuse d'adrénaline suffit, dans certaines conditions, à prévenir le tétanos.

TABLEAU 7. — Action préventive de l'adrénaline.

ANIMAUX	POIDS	PREMIÈRE INJECTION INTRAVEINEUSE	DEUXIÈME INJECTION INTRAVEINEUSE	RÉSULTATS
Cobaye 50	470	0 c. c. 0001 TT., jugulaire.	»	Tétanos.
Cobaye 51	480	0 c. c. 05 chl. adr., 1 p. 1.000, jugulaire.	5 min. après, 0 c. c. 001 TT. même jugul.	∞
Cobaye 52	370	0 c. c. 02 chl. adrén., jugulaire.	5 min. après, 0 c. c. 0005 TT. dans l'autre jug.	Tétanos.
Cobaye 74	600	0 c. c. 04 chl. adrén., jugulaire.	0 c. c. 0001 TT., même jugulaire.	∞
Cobaye 79	395	0 c. c. 025 chl. adrén., jugulaire.	0 c. c. 0001 TT. autre jugulaire.	Tétanos.
Lapin 81	2400	0 c. c. 30 chl. adrén., veine auriculaire.	2 c. c. TT. autre veine.	Tétanos.
Lapin 83	2700	0 c. c. 25 chl. adrén., veine auriculaire.	2 c. c. TT. même veine.	∞
Lapin 88	1920	0 c. c. 47 chl. adrén., veine auriculaire.	0 c. c. 10 TT. autre v.	∞
Lapin 89	1990	0 c. c. 20 chl. adrén., veine auriculaire.	0 c. c. 10 TT. même v.	∞
Lapin 91	2310	0 c. c. 25 chl. adrén., veine auriculaire.	0 c. c. 33 TT. même v.	∞
Lapin 92	1980	0 c. c. 10 TT. veine auriculaire.	»	Tétanos.
Lapin 93	2030	0 c. c. 25 chl. adrén., veine auriculaire.	0 c. c. 33 TT. même v.	Tétanos.

Les résultats, ainsi qu'on le voit, ne sont pas constants : l'injection des deux substances dans la même veine donne les meilleurs, comme si l'intervalle de quelques minutes entre les deux inoculations n'empêchait pas la rencontre des deux corps, la toxine et l'adrénaline à l'état libre, ou fixé.

Il faut bien savoir que l'alcaloïde disparaît assez vite de la circulation : après une injection d'adrénaline chez le lapin, on n'en retrouve plus trace dans le sang, au bout de 10 minutes pour une dose mortelle, et au bout de 3 à 5 minutes pour les deux tiers et le tiers de cette simple dose; non pas que cette disparition soit due à une destruction ou à l'élimination de l'alcaloïde, mais à sa *fixation*, suivie elle-même d'une oxydation, dans le voisinage des terminaisons sympathiques, fixation élective au point qu'on a pu dire que si un organe réagit à l'adrénaline, c'est qu'il renferme la substance caractéristique des fibres sympathiques.

thiques et cela « avec autant de certitude qu'on déduit la présence d'un groupe phénolique de la réaction avec le fer » (1). (Cushny.) Cette fixation de l'alcaloïde sur les terminaisons sympathiques est peut-être en rapport avec l'action préventive de l'adrénaline, surtout lorsque la toxine se trouve introduite dans le même tronçon vasculaire qu'elle (2).

* *

Depuis que l'importance fonctionnelle des capsules, entrevue en 1855 par Addison, a été mise en lumière par les travaux de l'École française (Brown-Séquard, Vulpian, Gley, Langlois, etc.), on sait qu'elles passaient pour détruire des poisons dans l'organisme, tels que ceux résultant du travail musculaire. C'est plus tard que l'attention s'est portée sur le rôle des surrénales dans les maladies infectieuses. La découverte de l'adrénaline par Takamine en 1901 devait faciliter l'étude expérimentale de ces glandes : nous voyons que ses résultats s'accordent avec les données cliniques et anatomo-pathologiques pour montrer qu'au nombre des moyens de défense de nature extrêmement complexe, que l'organisme oppose aux toxi-infections, il faut compter les surrénales et leur sécrétion, l'adrénaline. Pour ce qui est de la toxine tétanique, nos recherches montrent que, tout en neutralisant ses propriétés tétanigènes, cet alcaloïde lui conserve son pouvoir d'antigène, et qu'au contact de cette substance, la toxine devenue dialysable peut facilement provoquer l'apparition dans les humeurs des anticorps spécifiques.

(1) A noter que la forme dextrogyre de l'adrénaline reste sans action, d'où probabilité pour que le réactif des terminaisons sympathiques soit lui-même optiquement actif, bien que son signe soit encore inconnu.

(2) L'adrénaline s'attaque aux parois vasculaires comme le prouve, chez les lapins inoculés sous la peau, l'œdème dont le liquide est souvent hémorragique les jours suivants, le lieu de l'œdème pouvant même être atteint de nécrose. Le rat ne réagit par aucune lésion locale apparente à des injections d'adrénaline poursuivies pendant plusieurs semaines par voie sous-cutanée.

ÉTUDES SUR LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE
ET SES FACTEURS MÉTÉOROLOGIQUES
FAITES DANS LA RÉGION DU DORSET (ANGLETERRE)

DU 1^{er} JUILLET 1915 AU 30 JUIN 1916

par ARTHUR COMPTON.

La méningite cérébro-spinale est une maladie soumise aux influences météorologiques. Cela résulte de son apparition saisonnière abondamment prouvée par les observations de plusieurs autorités, notamment celles de Netter et Debré (1), ainsi que d'observations personnelles, qui expliquent cette apparition en la rattachant à deux facteurs météorologiques particuliers : l'état hygrométrique et la température atmosphérique (2).

Je suis arrivé à cette dernière conclusion par l'étude minutieuse (basée sur la méthode graphique) d'une quinzaine de cas de maladie qui apparurent de 1914 à 1915 à Weymouth, petite localité maritime du Sud de l'Angleterre. Je constatai alors que la maladie se trouvait sous l'influence d'une forte humidité relative de l'atmosphère (saturation) combinée avec une grande égalité de température.

Le présent mémoire a pour but l'étude des rapports de la maladie avec ces deux facteurs météorologiques en vue de confirmer, ou, si besoin est, de modifier l'hypothèse déjà formulée. Elle porte sur 62 cas nouveaux. En même temps je me propose de montrer par cette même méthode l'influence d'autres facteurs météorologiques, que je n'avais pas encore étudiés faute d'avoir eu en main un nombre suffisant de faits.

Outre ces études principales, ce mémoire traite de quelques

(1) NETTER et DEBRÉ, *La méningite cérébro-spinale*. Paris, 1911, p. 14-25 et 26-28.

(2) ARTHUR COMPTON, *Comptes rendus*, t. 161, 1915, p. 472-474; — *Jour. R. A. M. C.*, novembre 1915, p. 546-570. Voir aussi *Comptes rendus*, t. 165, 1917, p. 73-75.

observations relatives à la période d'incubation, au rôle que joue le surpeuplement dans la maladie, et à sa prophylaxie.

CONDITIONS MÉTÉOROLOGIQUES.

L'ordre dans lequel les phénomènes météorologiques sont étudiés est le suivant :

1. Humidité . .
2. Température } atmosphériques.
3. Pression . .
4. Pluie.
5. Soleil.

Comme la région est assez étendue et que mes 62 cas proviennent de ses différentes parties, j'en indique sur la figure 1

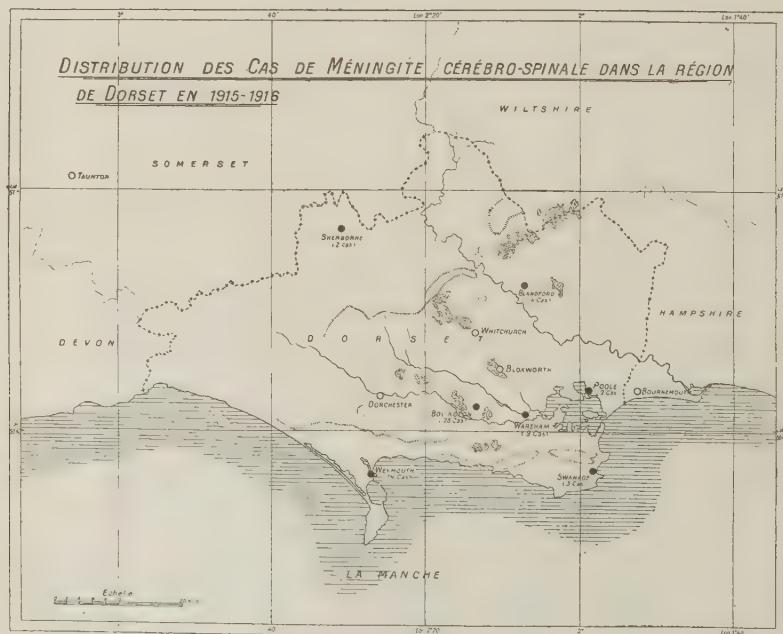


FIG. 1.

la répartition avec les centres où les facteurs météorologiques ont été enregistrés, ainsi que la configuration géographique de la région.

Sur cette carte ne figurent que les collines de plus de 120 mètres de hauteur.

Les 62 cas se répartissent ainsi :

28 cas	à Bovington.
14 —	à Weymouth.
9 —	à Wareham.
4 —	à Blandford.
3 —	à Swanage.
2 —	à Poole.
2 —	à Sherborne.

62 (1)

Avant d'aborder l'étude de chaque phénomène météorologique il est utile d'expliquer la méthode employée. Les mesures météorologiques (régulièrement faites chaque jour à 9 heures du matin) (2) ont été portées en ordonnées, le temps est porté en abscisses. Sur la courbe y relative, les cas sont marqués suivant leur localité et la date de leur apparition. Cette dernière a été soigneusement déterminée dès les premiers symptômes méningés (voir l'Appendice).

HUMIDITÉ. — Considérons les figures 2 et 3. Elles indiquent les variations journalières de l'état hygrométrique pour les trois centres de la région : Weymouth, Dorchester et Bournemouth. Comme il m'a été impossible d'obtenir des mesures météorologiques pour Bovington — où la maladie sévit avec le plus de force — parce que personne ne s'intéressait à de telles mesures, tous les cas qui y sont apparus sont rapportés sur les courbes de Dorchester. J'espère que, ce faisant, l'erreur ne sera pas grande, les villes de Dorchester et Bovington jouissant des mêmes conditions climatériques, comme l'indique la

(1) Le cas « Mn », qui est plutôt un cas de Londres (Voir Appendice, n° 32) est compris dans le total de Weymouth; le cas « Mo », probablement un cas de Cornouaille (n° 48), est compris dans le total de Wareham; et le cas « Bt », qui paraît être un cas de Swansea (n° 12), est compris dans le total de Poole. Ces trois malades ont contracté la maladie pendant qu'ils étaient en permission. Les deux premiers étaient en garnison respectivement à Weymouth et à Wareham; le troisième à Swansea, mais il mourut à Poole.

(2) Pour ce qui concerne ces lectures météorologiques je dois mes remerciements à MM. : J. H. Bolam (Weymouth), H. D. Strange (Dorchester), C. Dales (Poole-Bournemouth), S. W. Bennett (Wareham), F. G. A. Lane (Bloxworth), H. H. T. Bassett (Whitchurch), J. Jacques (Blandford), T. Turton (Sherborne), T. Evans (Swansea), T. Thomas (Mullion, Cornouaille).

figure 1 ; elles sont en effet semblablement éloignées de la côte et également protégées du vent de la mer par la même chaîne de collines. De même, les cas de Blandford et Sherborne sont rapportés aux courbes de Dorchester comme étant des stations de l'intérieur dont les lectures hygrométriques me manquaient. De même aussi les cas de Wareham, Swanage et Poole sont rapportés aux courbes de Bournemouth, ces trois centres étant pareillement éloignés de la mer.

Un simple coup d'œil nous suffit pour voir que d'une façon générale, il existe entre ces courbes des différences individuelles assez marquées, qui sans doute se trouvent expliquées par la situation géographique.

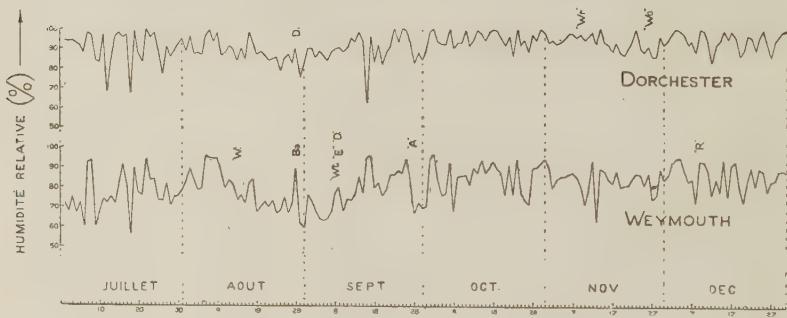


FIG. 2.

Il est donc évident qu'en recherchant le rapport entre l'humidité et l'apparition de la méningite cérébro-spinale, il faut envisager les cas d'un endroit donné, par rapport à l'humidité de cet endroit même, ou, si cela est impossible, à celle d'un endroit peu distant et jouissant des mêmes conditions climatériques.

Si l'on étudie maintenant les cas de méningite cérébro-spinale répartis sur ces courbes, on verra que pour la plupart l'apparition de la maladie correspond aux *maxima* des courbes. A cet égard même les maxima généraux ne semblent pas si importants en déterminant l'apparition de la maladie que les *maxima individuels* : fait déjà signalé dans nos premières études (*loc. cit.*).

Donc, le rapport entre la méningite cérébro-spinale et l'état hygrométrique de l'air se trouve confirmé.

Sur les 59 cas des courbes ci-dessus, 2 seulement : « W » et « F » tombent sur des points *minima*. Les autres, qui équivalent à 97 p. 100, suivent la règle. Le cas « F » peut en réalité ne pas être une exception, car il faut noter (voir Appendice, n° 51) qu'il se rapporte à la petite localité de Blandford dont je n'ai pu me procurer les mesures hygrométriques pour l'endroit même. Quant à « W » (femme), il est possible qu'elle n'ait pas été atteinte de vraie méningite cérébro-spinale, car,

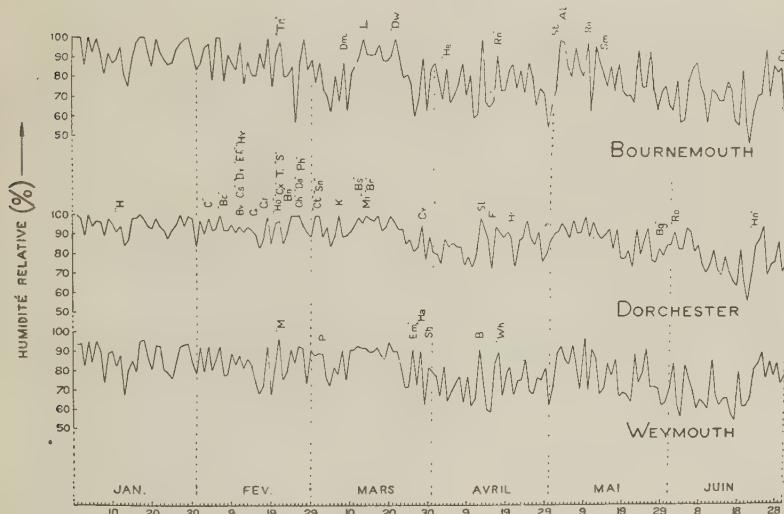


FIG. 3.

au point de vue laboratoire, le cas n'était pas net, les cellules prédominantes du liquide céphalo-rachidien étant des lymphocytes. Cependant ces deux cas, comme nous le verrons plus loin, sont associés avec la pluie, par la date de l'apparition de la maladie.

De plus, les 3 cas « Bt », « Mn » et « Mo », qui ne sont pas indiqués sur la figure 3, mais dont il s'agit dans la note au bas de la troisième page de ce mémoire, doivent être étudiés à part, car j'ai pu obtenir les mesures de l'état hygrométrique pour les différents endroits auxquels se rapporte le début de la maladie.

Le soldat « Bt » tombait malade dans le train de nuit allant de Swansea (Pays de Galles) à Poole (Dorset) où il devait

arriver à 4 heures du matin. L'humidité relative, d'après les lectures psychrométriques de Swansea et Poole, était comme suit :

	HUMIDITÉ RELATIVE p. 100	
	A SWANSEA	A POOLE
Le 21 janvier	96,5	99,0
Le 22 —	76,0	83,0
Le 23 —	89,0	89,0

Bien que l'humidité relative de Swansea et de Poole au matin du 23 janvier fut 89 p. 100, il n'est pas du tout improbable que, dans la nuit du 22 janvier, l'humidité relative de l'air du train, sur le parcours de Swansea à Poole, lui eût été supérieure.

Le soldat « Mu » quitta Weymouth en bonne santé, le vendredi 26 février, pour quelque jours de permission qu'il devait passer à Londres. Samedi, il prit mal à la gorge, mais n'en fut pas indisposé. Il retourna à Weymouth dans la nuit de dimanche; il se plaignit alors de douleurs dans les membres qu'il attribua à du *rhinitisme*. Les lectures hygrométriques (1) pour cette période, à Londres, étaient les suivantes :

	HUMIDITÉ RELATIVE p. 100	
	—	—
Le 26 janvier	80	
Le 27 —	81	
Le 28 —	100	

L'humidité de l'air à laquelle cet homme fut exposé le matin qu'il quitta Londres était celle d'une saturation complète. Donc, si l'on admet que son mal de gorge ressenti la veille était causé par le méningocoque, on peut voir, d'après nos idées (2), que les conditions atmosphériques du jour suivant

(1) Bureau du *Lancet*, Londres (le calcul d'humidité ayant été fait d'après Marriot : *Hints to Meteorological Observers*, London, 1911, p. 58-60).

(2) On doit plutôt s'imaginer la manière par laquelle une brusque saturation de l'atmosphère par la vapeur d'eau peut conduire le méningocoque du rhino-pharynx aux méninges que de la décrire, car il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve expérimentale de l'accomplissement de ce phénomène. Mais trois alternatives peuvent être suggérées :

1^o Sous l'influence de l'air humide — particulièrement l'air chaud et non

étaient en parfait état pour assurer la migration du microbe du rhino-pharynx aux méninges.

Le soldat « Mo » quitta Wareham pour la Cornouaille le 5 avril, ayant mal à la gorge. Il passa la nuit dans la salle d'attente de la gare Guinear Road, Cornouaille, ayant manqué son train pour Helston. Il arriva chez lui le 6 au matin et tomba malade le même soir. Dans la matinée du jour suivant, quand le docteur le vit pour la première fois, il diagnostiqua la méningite.

renouvelé que l'on respire dans les chambres et baraquements trop peuplés — il peut se faire que quelque changement d'ordre physique s'opère sur la muqueuse du rhino-pharynx, la rendant plus spongieuse. Il résulterait de cela que les méningocoques des « porteurs » pourraient perforer la membrane et, en la traversant, entrer dans le système pour arriver sous peu (question d'heures) aux méninges, créant le même jour les symptômes de méningite. A l'appui de cette manière de voir on peut citer quelques observations de Hill (*Brit. Med. Jour.*, avril 1916, p. 541). Ce savant a trouvé que la muqueuse nasale, examinée à l'aide du speculum, se montre en certaines circonstances gonflée, congestionnée, faisant creux au toucher de la sonde et induite d'une épaisse sécrétion; tandis qu'examinée dans d'autres circonstances elle apparaît pâle, lisse, reste intacte au toucher, et la sécrétion en est absente. La première description se rapporte à des individus exposés à respirer l'air des chambres surabondamment peuplées, mal aérées et surchauffées; tandis que la deuxième se rencontre chez des sujets examinés au dehors par les beaux temps.

2^o Les événements peuvent encore se présenter ainsi : Nous savons d'une part que le microbe de la méningite cérébro-spinale se développe plus favorablement sur les milieux de culture artificiels lorsqu'ils sont pourvus d'une grande humidité (ancienne observation de laboratoire). D'autre part nous savons, d'après les observations de O'Connell (*The Lancet*, août 1916, p. 342), qu'il se produit une légère élévation de température lorsqu'on respire de l'air humide, due, sans doute, à la réserve de chaleur provenant d'une moindre évaporation corporelle. Or, d'après Dopter (Cours de bactériologie à l'Institut Pasteur), la température optimale pour la culture du méningocoque sur des milieux artificiels est 38° C. Il est donc possible que le microbe au rhino-pharynx du « porteur » se trouve dans des conditions plus favorables pour se multiplier rapidement et devenir virulent, lorsque l'air respiré est très humide. Il peut se faire aussi que le microbe sécrète plus de son ferment lytique (Flexner, cité par Netter et Debré, *loc. cit.*, p. 54) qui, en attaquant la muqueuse même, produise de minuscules plaques de nécrose, à travers lesquelles le méningocoque peut pénétrer dans le système et par suite arriver aux méninges.

3^o Ou bien encore le cours des événements peut être le suivant : Quand on respire de l'air humide la circulation sanguine à travers la muqueuse nasale est plus faible et par conséquent l'épanchement lymphatique moins considérable, parce qu'en ces circonstances il faut une moindre évaporation d'eau de la membrane muqueuse pour saturer à la température corporelle l'air inhalé. Il en résulterait une plus faible défense contre des bactéries d'invasion, puisque, selon Hill (*ibid.*), la vitesse d'évaporation de la membrane est un facteur de la première importance en favorisant le débordement lymphatique qui neutralise l'infection en emportant les bactéries (Hypothèse de Hill à l'égard des rhumes).

Ci-joint un aperçu sur l'état hygrométrique de l'air pour la région pendant cette période :

	HUMIDITÉ RELATIVE p. 100
	—
Le 5 avril	86,0
Le 6 —	96,0
Le 7 —	89,0

On peut voir d'après ces chiffres que l'humidité de cette région, supérieure à 90 p. 100, était fort élevée quand « Mo » tomba malade. Pour ce cas donc, comme pour tous les autres, il est à noter que l'apparition de la maladie coïncide avec une forte humidité.

TEMPÉRATURE. — On a déjà vu, lors de l'analyse de notre quinzaine de cas de Weymouth, pendant les mois de mars à juin 1915, que la température atmosphérique jouait un rôle important en ce qui concernait l'apparition de la maladie (1). Nous avons vu que celle-ci tendait à se déclarer plus fréquemment quand la différence entre la température maximum et la température minimum n'était pas trop accentuée, c'est-à-dire lorsqu'il existait une certaine égalité de température. J'avais proposé une interprétation microbienne de ce fait (1), mais en réalité aucune explication de ce genre n'est nécessaire, pour des raisons météorologiques que nous verrons tout à l'heure.

Mais voyons d'abord si l'énoncé fondamental se trouve confirmé, pour les 59 cas apparaissant dans la région pendant cette période. A cet égard considérons les figures 4 et 5. Sur celles-ci les courbes des centres géographiques sont plus nombreuses que celles des figures 2 et 3, pour la raison que j'ai pu obtenir plus de lectures sur la température de la région que sur l'humidité. Ainsi trouvera-t-on des courbes de presque toutes les villes où a sévi la maladie.

Si l'on compare les courbes entre elles on peut faire la remarque déjà faite pour celles de l'humidité : elles se ressemblent d'une façon générale, mais avec des différences individuelles. Quant à la position des cas, à quelques exceptions

(1) *Loc. cit.*

près ils tombent encore sur les points *maxima* des courbes; les maxima individuels sont encore spécialement choisis. Les ordonnées de ces courbes de température étant le rapport de la température minimum à la température maximum — et non, comme dans le mémoire cité (1), le rapport de la différence entre les températures maxima et minima à la température maximum — les conditions égales de température sont indiquées par des *maxima* sur les courbes. Ainsi donc, le principe déjà énoncé de l'apparition des cas avec des conditions égales de température se trouve confirmé.

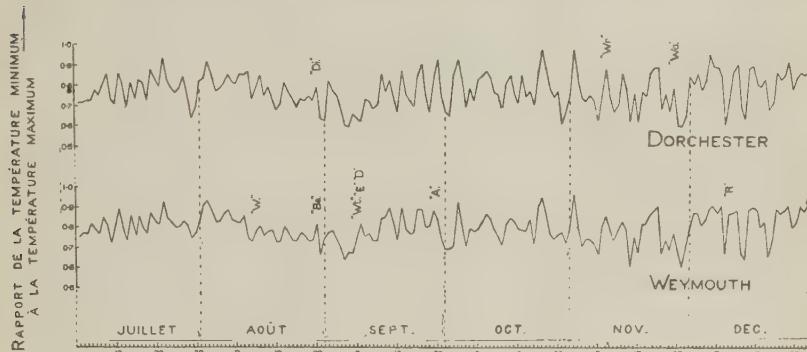


FIG. 4.

Sur les 59 cas figurant sur les courbes, 9 seulement : « Mn », « R », « Sm », « Gr », « F », « Hs », « Bs », « Mi » et « Bg » font exception à la règle; c'est-à-dire que 50 sur 59 y obéissent, soit 85 p. 100.

Voyons maintenant pourquoi, *a priori*, pour des raisons météorologiques, cela doit être ainsi. A cet égard comparons, d'abord, n'importe quelle courbe de température avec la courbe correspondante d'humidité, — par exemple, les courbes de Weymouth des figures 2 et 4. On remarque au premier abord que, quoique bien distinctes, elles sont semblables dans l'ensemble. Une élévation générale apparaît sur les deux courbes, avec un maximum situé vers la fin de la troisième semaine de juillet, suivi d'une dépression correspondante dans la quatrième semaine de juillet; une nouvelle élévation apparaît sur

(1) *Loc. cit.*

les deux courbes dans la première semaine d'août; celle-ci est suivie d'une dépression générale avec un minimum vers la fin d'août et le commencement de septembre; puis, vers la fin de septembre une dépression individuelle apparaît sur les deux courbes durant la même période; ensuite, les deux courbes suivent une course similaire. Donc, d'une façon générale, on

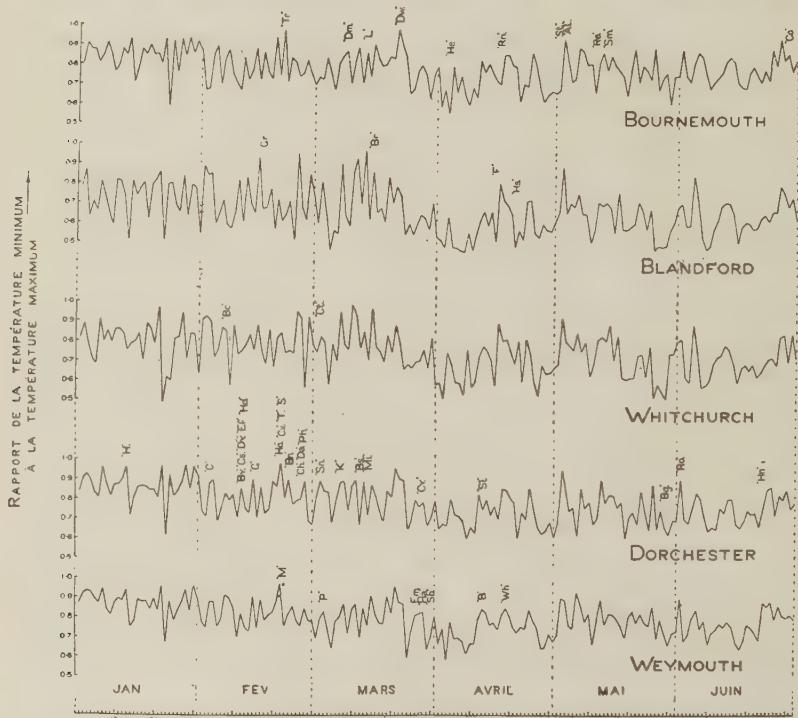


FIG. 5.

voit que nos courbes de température et d'humidité gardent plus ou moins le même aspect: des *maxima* de température correspondent presque toujours à des *maxima* d'humidité, et des *minima* aux *minima*. Autrement dit, une haute humidité relative entraîne des conditions égales de température et *vice versa*. Pourquoi en est-il ainsi?

Conditions égales de température signifient que la température de la nuit et celle du jour sont à peu près égales. Une question s'impose: pourquoi ces deux températures sont-elles

presque égales quand l'atmosphère est saturée de vapeur d'eau? En voici l'explication.

Quand l'atmosphère est saturée de vapeur il se produit, pendant la nuit, un refroidissement sous l'influence duquel la vapeur se condense — c'est ainsi que sont formés les nuages, qui éventuellement retombent en pluie — cédant à l'atmosphère environnante de la *chaleur latente de vaporisation* libérée. Cet apport de chaleur tend à s'opposer au refroidissement, et ainsi se trouve réalisée l'égalisation relative des températures. D'autre part, quand l'atmosphère est plus ou moins saturée de vapeur, cette dernière, ne se laissant pas pénétrer par la chaleur, maintient à quelques mètres du sol celle qui pendant la nuit se dégage de la terre. Cette simple explication nous fournit une nouvelle explication de l'égalité relative des température diurne et nocturne lorsque l'humidité de l'air est élevée. D'ailleurs, dans la partie se rapportant au soleil, cette dernière raison sera plus amplement développée.

Il paraît donc exister une relation de cause à effet entre une haute humidité relative de l'air et les conditions de l'égalité de température. La méningite cérébro-spinale, se plaçant sous la dépendance de l'humidité atmosphérique, devrait corrélativement dépendre de la température atmosphérique.

PRESSION. — Puisque la méningite cérébro-spinale semble faire son apparition en même temps que s'opère dans l'atmosphère une brusque élévation d'humidité, et que l'air humide est plus léger que l'air sec, on devrait trouver — si notre raisonnement est juste — des apparitions de cas concomitantes avec des chutes barométriques. Or, si nous considérons la figure 6, nous pouvons voir que cela est généralement exact; car, sur les 49 cas y figurant, 34, c'est-à-dire 69 p. 100, coïncident avec une descente du baromètre.

Sur cette figure nous voyons que les courbes des pressions barométriques en divers endroits de la région pendant la période indiquée, en particulier à Weymouth, Dorchester et Bournemouth, sont quasi identiques eu égard aux variations journalières. A ce point de vue la courbe de la pression atmosphérique présente un contraste frappant avec celles de l'humidité et de la température.

Corrélativement, la pression atmosphérique n'est pas un indicateur sensible pour juger de l'apparition de la méningite cérébro-spinale, comme le sont les deux autres.

PLUIE. — Pour ce qui concerne la pluie, on peut faire les mêmes remarques générales que celles déjà faites sur la pression barométrique, c'est-à-dire que, puisque l'apparition de la maladie dépend de l'humidité atmosphérique, cette dernière de

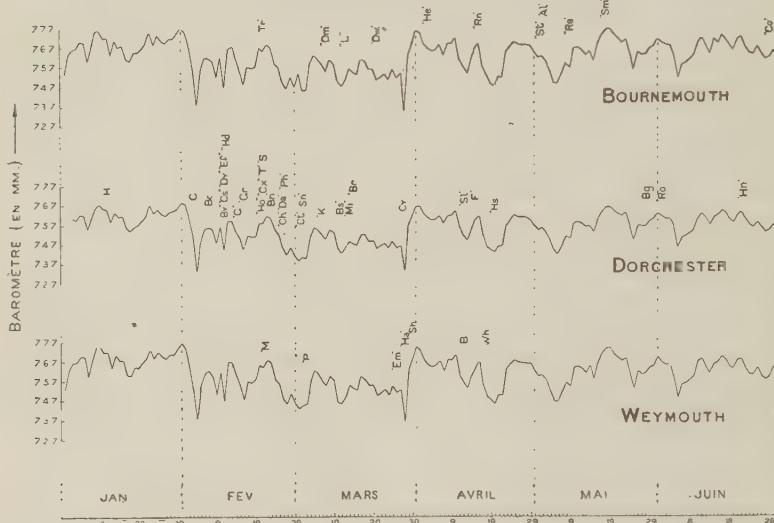


FIG. 6.

la pluie et *vice versa*, il devrait exister un rapport très étroit entre la pluie et l'apparition de la maladie.

Des mesures pluviométriques très complètes ont été faites dans la région. Elles sont représentées graphiquement sur les figures 7 et 8. Il existe une uniformité si frappante entre les courbes que les lectures de n'importe quel centre auraient pu être utilisées pour l'étude en question.

Sur la figure 8 les lectures de Dorchester ne figurent pas et sont remplacées par celles de Bloxworth; en conséquence les cas de Bovington sont inscrits sur la courbe de Bloxworth, ce dernier village étant plus proche de Bovington que de Dorchester. De plus, d'une façon générale la quantité d'eau tombée

à Bloxworth fut moindre que celle tombée sur Dorchester (voir la figure 7).

Considérons maintenant quel rapport peut exister entre la pluie et l'apparition de la maladie. On voit tout de suite que dans la majorité des cas l'apparition de la maladie s'associe avec celle de la pluie tombée soit la veille ou le jour même.

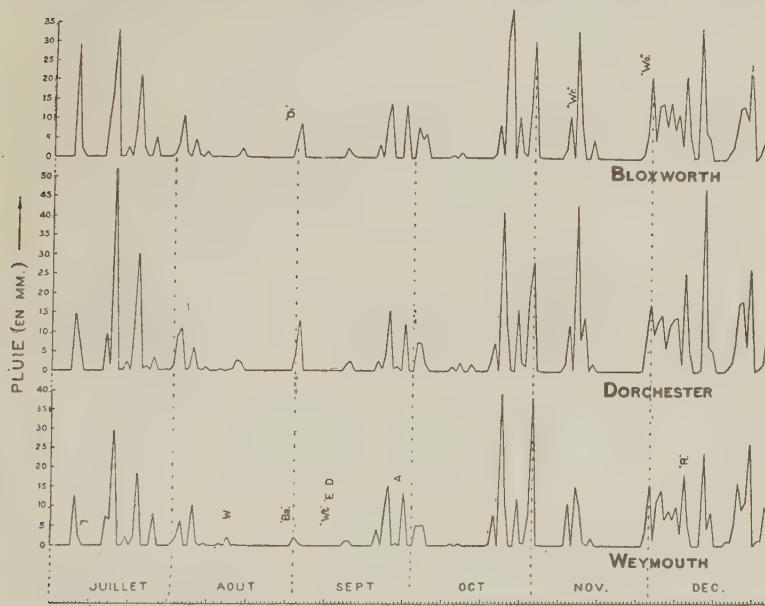


FIG. 7.

Voici, pour les 59 cas indiqués sur les deux figures, leurs rapports avec la pluie :

Pluie	3 jours avant	1
	2 jours avant.	3
	La veille.	29
	Le jour même	16
	Le jour suivant	7
Sans pluie du tout, soit 2 ou 3 jours avant, le		
jour même, ou le jour suivant.		8
		<hr/>
		59

Ainsi 5 cas seulement, soit 8,5 p. 100, semblent n'avoir rien à faire avec la pluie, tandis que les 54 autres, ou 91,5 p. 100,

sont associés à la pluie. Mais, si nous séparons de ce dernier groupe les deux cas « Sh » et « Hn » (fig. 8), associés respectivement avec la pluie 3 et 2 jours avant, et les sept cas

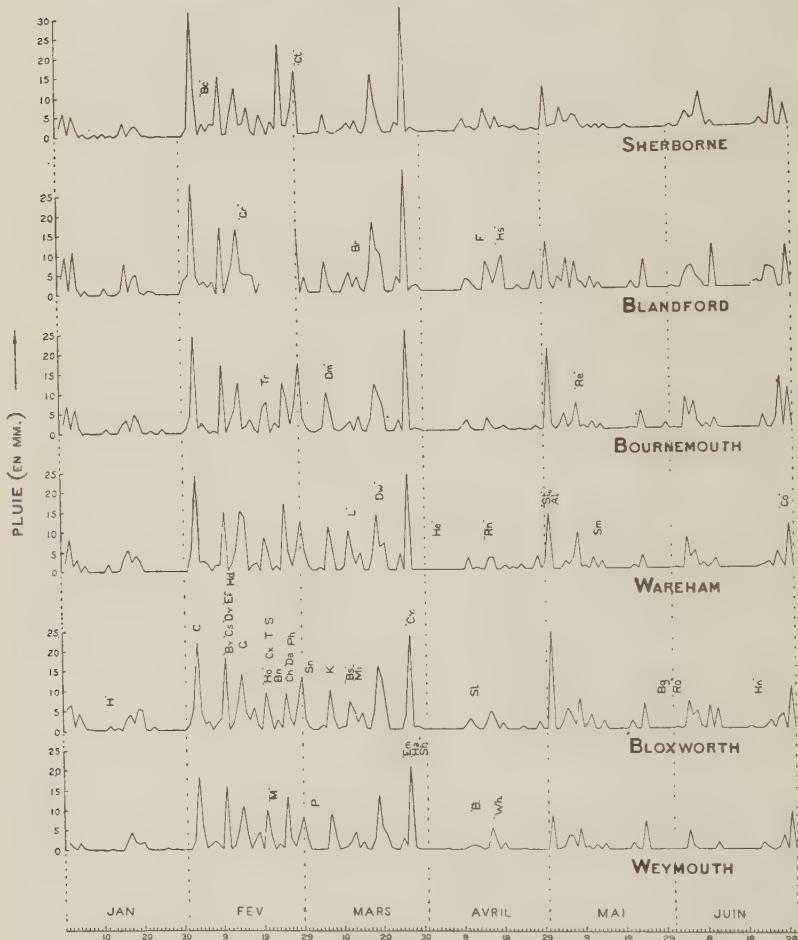


FIG. 8.

« A », « Di », « Wo », « Ba », « F », « Em » et « Co », associés avec la pluie après l'apparition de symptômes de la méningite, il nous restera encore le chiffre substantiel de 45 cas sur 59 (soit 76 p. 100), qui, ceux-là, apparaissent vraiment le même jour que la pluie ou au plus 24 heures après.

La courbe de Bloxworth de la figure 8 est d'un intérêt tout spécial. Elle nous montre, même mieux que ne le fait la courbe d'humidité de la figure 3, le rôle important que joue l'humidité atmosphérique en déterminant le début de la maladie. Pendant les mois de février et mars une petite épidémie de méningite cérébro-spinale sévit sur le camp de Bovington; la courbe de Bloxworth de la figure 8 ne laisse aucun doute sur l'association de cette épidémie avec l'humidité et avec la pluie.

Il est à remarquer, d'après l'exposé ci-dessus, que plusieurs de ces cas font leur apparition en des jours qui suivent une journée de grande pluie. L'explication en est fort simple. L'évaporation subséquente de la pluie tombée sur le sol demande quelques heures pour produire la saturation de l'air. Il est donc évident que c'est par ce processus que la pluie favorise le début de la maladie.

Les arbres et la végétation doivent entrer pour quelque chose dans l'accomplissement de ce phénomène. Voyons quelle part peut leur être attribuée. Dans les endroits boisés, premièrement une grande quantité de pluie est retenue sur les feuilles, tandis que, deuxièmement, elles sont surabondamment nourries par l'humidité provenant de leurs racines; elles ajoutent donc après la pluie, par évaporation et conduction, une grande quantité de vapeur d'eau dans l'atmosphère. Il se produit alors une perte considérable de chaleur, qui abaisse singulièrement la température des feuilles. Ainsi l'air chargé de vapeur d'eau, et qui se trouve en contact avec ces dernières, est amené de plus en plus près de son point de saturation.

En outre, nous savons que les arbres attirent la pluie, parce qu'ils sont de bons radiateurs et qu'ils perdent rapidement leur chaleur, spécialement pendant la nuit. Le refroidissement qui résulte de leur surface, diminuant la propriété que possède l'air de retenir l'humidité absorbée, amène ainsi la condensation de cette vapeur en eau, qui retombera en pluie.

La situation du camp de Bovington à l'égard des arbres, comme nous le montre la figure 4, semble telle que nous pouvons y trouver peut-être l'explication du fait que ce centre a été éprouvé plus qu'aucun autre dans la région.

SOLEIL. — La figure 9 nous montre un graphique du soleil pour la région pendant les six premiers mois de 1916, quand la maladie fut portée à son plus haut point. Elle nous montre que l'intensité solaire quotidiennement enregistrée fut partout à peu près la même dans les différents endroits, tant se ressemblent les trois courbes 9.

La majorité des 49 cas inscrits sur la figure 9 tombent sur des jours où le soleil n'était pas enregistrable; en vérité, 9 cas seulement, ou 18 p. 100, sur des jours où le soleil a brillé pendant plus de cinq heures.

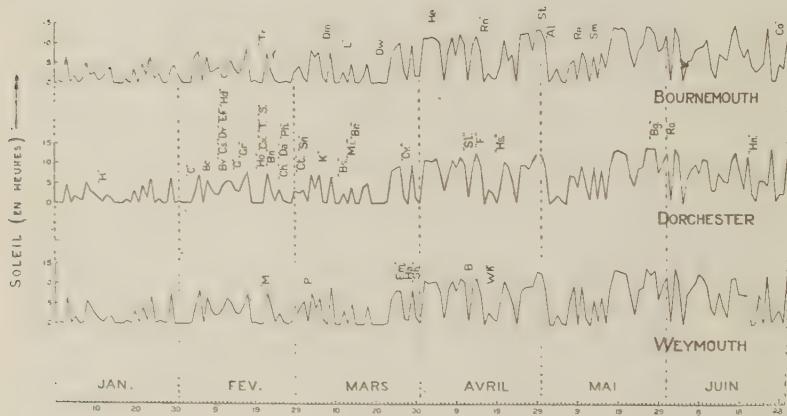


FIG. 9.

Le résultat était à prévoir eu égard aux rapports que les phénomènes météorologiques ont entre eux, et à la dépendance établie entre l'apparition de la maladie et les deux facteurs cosmiques humidité et température.

Nous avons vu les rapports existant entre l'humidité et la température. Examinons maintenant leurs relations avec l'activité solaire. Il est évident, en comparant entre elles les courbes des figures 3, 5 et 9, que les *maxima* d'humidité (indiquant la brusque saturation de l'air par la vapeur d'eau), et celles de température (indiquant une égalité relative de la température atmosphérique), correspondent aux *minima* des courbes de soleil. Par exemple, d'après la figure 9, un minimum bien accentué se dessine vers le milieu de janvier, un second juste avant la fin de ce même mois, un troisième au

commencement de février, un autre vers le milieu de mars, et enfin dans la première semaine de mai; tous correspondent à des *maxima individuels* d'humidité et de température. Nous apercevons encore deux maxima en avril, l'un au commencement du mois et l'autre à la fin, qui, de même que celui de la fin de mai, correspondent avec des minima d'humidité et de température pour cette période. Donc l'apparition des cas de méningite cérébro-spinale en association avec peu de soleil se trouve expliquée par le rapport existant entre ce dernier et une haute humidité, donnant lieu à des conditions égales de température.

Nous pourrions, par un exposé théorique très bref, expliquer ces relations intimes. Quand un jour donné on n'enregistre point, ou seulement peu de soleil, cela indique que le ciel était nuageux; la cause en est due à la saturation de l'atmosphère par la vapeur d'eau, résultant de la condensation en eau de cette vapeur, dans les couches supérieures de l'atmosphère, parce que l'air humide, montant en vertu de sa faible densité, s'y refroidit. Or, à cause de l'infime *diathermanité* de la vapeur d'eau, prise au point de vue de sa faible puissance à transmettre les radiations thermiques — contrastant avec sa forte transparence aux radiations lumineuses, — la surface de la terre reçoit logiquement moins de chaleur ce jour-là, et de même l'air ambiant, qui d'ordinaire la reçoit par rayonnement de la terre, en reçoit aussi beaucoup moins. Ce jour-là, la température maximale est donc relativement plus basse. Pour une raison analogue, la température de nuit, ou température minimale, est relativement plus haute, grâce à cette couche de vapeur d'eau qui, s'étendant au-dessus de la terre, y maintient la chaleur. Nous voyons donc pourquoi la saturation de l'atmosphère par la vapeur d'eau a pour résultat peu de soleil enregistrable et une certaine égalité de température.

PÉRIODE D'INCUBATION.

Tout dépend de ce que l'on veut dire par période d'incubation, car, en ce qui concerne la méningite cérébro-spinale, deux cas se présentent.

Nous pouvons entendre sous ce vocable : 1^o le laps de temps entre le moment où un individu devient « porteur des germes » et où il tombe malade de symptômes méningés ; ou bien : 2^o l'intervalle de temps pris par le méningocoque — déjà, depuis longtemps ou depuis peu, dans le rhino-pharynx du « porteur » — pour traverser la muqueuse rhino-pharyngée, pénétrer dans le système, gagner les méninges, et y produire les symptômes caractéristiques.

C'est à ce deuxième cas seul que nous nous arrêterons :

Si l'on accepte qu'une haute humidité (ou plutôt une saturation subite de l'atmosphère par la vapeur d'eau) et l'invasion des méninges ont une relation de cause à effet, nous pouvons dire que la période d'incubation n'est qu'une question d'heures. Car l'évolution ne s'accomplit que par une brusque saturation atmosphérique, et l'on sait, d'autre part, que l'état hygrométrique n'est pas fixe du matin au soir, comme le prouvera un simple coup d'œil sur n'importe quelle courbe des figures 2 et 3.

Ainsi, souvent dans les cas militaires, comme par exemple pour « By », « Cs », « Dy » et « Ho » (voir Appendice, n° 16, 15, 17, 22), nous constatons que le malade était très bien le matin, en se levant, sauf quelquefois un léger mal de gorge, mais qu'il revient de l'exercice l'après-midi, avec tous les symptômes de la méningite pleinement déclarés (maux de tête, vomissements, raideur des jambes, etc., etc.). Pour presque tous, l'humidité relative de l'air — voir figures 2 et 3 — était fort élevée le matin.

Le cas de « R » (Appendice, n° 10) est d'un intérêt tout particulier à ce sujet. La maladie chez lui se déclare soudainement, après qu'il a pris un bain, alors qu'il se permet de flâner au moins une heure dans l'atmosphère très humide de la salle. Un autre cas bien instructif dans ce même sens est celui de « Hn » (voir l'observation, Appendice, n° 61). Pour ces deux cas de méningite, comme pour la plupart de nos cas, la période d'incubation est de si courte durée qu'on la peut dire éphémère.

SURPEUPELLEMENT.

Selon nos idées, l'apparition de la maladie marque le terme de deux étapes bien différentes, mais successives. La première comprend l'invasion, par le méningocoque, du rhino-pharynx de l'individu bien portant, créant l'état de « porteur » des germes. L'invasion des méninges par ce même microbe, constituant la méningite cérébro-spinale, en est la seconde et dernière ; mais celle-ci ne s'accomplit pas toujours. Elle reste sous la dépendance des conditions atmosphériques indiquées et de l'état de plus ou moins grande sensibilité du « porteur ».

Il serait utile de connaître jusqu'à quel point le surpeuplement peut faciliter le passage du méningocoque du pharynx nasal aux méninges. Mais pour développer cette question, il faudrait posséder des données que je n'ai pu recueillir : observations comparatives sur la vitesse de l'apparition de la maladie parmi les « porteurs » non en traitement, vivant dans des conditions différentes d'aménagement.

Mais je puis ajouter, en passant, que, durant l'épidémie du camp de Bovington de février et mars 1916, il me semblait que jamais nous ne serions capable d'arrêter la contagion, jusqu'à ce que vint du quartier général un ordre formel portant sur la ventilation des baraquements. Il était rigoureusement défendu de fermer les fenêtres durant les heures de sommeil, de façon à neutraliser l'effet du surpeuplement.

Quoique cela soit en parfait accord avec nos idées théoriques (voir la note 2 du paragraphe *Humidité*), il ne faut pas le prendre trop à la lettre, avant que ce ne soit confirmé par de nouvelles expériences, car il est toujours possible que l'épidémie s'éteignît d'elle-même, à l'approche de l'été.

RÉSUMÉ. — PROPHYLAXIE.

Le début de la maladie, c'est-à-dire l'invasion des méninges par le méningocoque provenant du rhino-pharynx du « por-

teur » des germes, est soumis à l'influence de trois facteurs météorologiques principaux, liés d'ailleurs les uns aux autres : saturation de l'atmosphère par la vapeur d'eau, égalité de température et peu de soleil.

Ainsi se trouve confirmée notre conclusion de 1915, et notre hypothèse cosmique d'alors s'en trouve plus solidement établie.

Pour la santé des troupes, ces faits nous montrent la nécessité de bien choisir d'avance les lieux d'installation des nouveaux camps, car deux localités relativement voisines peuvent présenter des conditions hygrométriques très différentes. Il faut remédier, d'autre part, dans les anciens camps, à l'humidité extérieure, par un système de drainage et d'égouts et une bonne ventilation sous les baraquements.

Il est même possible qu'il faille aller jusqu'à envisager dans certaines régions l'abatage des forêts au voisinage des camps, celles-ci entretenant parfois une humidité excessive.

Il importe aussi de combattre, dans les anciens camps et locaux occupés par les troupes, l'humidité intérieure, qui facilite par surpeuplement la propagation des « porteurs ». De même, pour empêcher l'éclosion de la maladie chez les porteurs nous devons, d'après nos idées théoriques (note précitée), nous attacher à éviter l'humidité à l'intérieur. Cela peut et doit être obtenu par une ventilation active.

A cet égard, on installera des hygromètres dans tous les endroits clos où se trouve un rassemblement de personnes, pour s'assurer de façon précise, à chaque instant, que la ventilation est suffisante, et éventuellement nous indiquer si l'on doit ouvrir une fenêtre de plus.

Il faut éviter naturellement de faire sécher les capotes et tous vêtements mouillés dans les locaux habités.

Tous ces faits font du méningocoque un indicateur important du climat, et de la muqueuse nasale un hygromètre d'une sensibilité extrême.



APPENDICE

DATE D'APPARITION DE LA MALADIE.

De façon à fixer aussi exactement que possible la date d'apparition de la maladie, en vue de nos courbes météorologiques, une lettre circulaire fut rédigée et envoyée aux différents malades relevés de la maladie, ou à leurs proches, les priant de bien vouloir répondre aux cinq questions suivantes :

- (1) Quel jour le malade sentait-il son mal?
- (2) De quoi se plaignait-il?
- (3) Se plaignait-il de maux de gorge quelques jours avant?
- (4) Que faisait-il la veille du jour où il tomba malade?
- (5) Quel jour consulta-t-il son médecin pour la première fois?

Les réponses aux trois questions essentielles proviennent des lettres originales, traduites presque littéralement, lesquelles sont en ma possession. Le tableau suivant en contient un bref résumé des 62 cas. Pour ceux dont je n'ai pu recueillir des rapports personnels, j'ai consulté les archives de leurs hôpitaux respectifs.

TABLEAU

N° N° N° N° N° N° N° N° N° N°	NOMS (civile). (militaire). (militaire). (civile). (militaire). (militaire). (militaire). (militaire). (militaire).	LOCALITÉ Weymouth. Bovington. Weymouth. » » » Swanage. Bovington. » Weymouth.	QUESTIONS POSÉES POUR FIXER LA DATE avec la source de	
			(1) Quel jour le malade ressentit-il les premiers symptômes ?	(2) De quoi se plaignait-il ?
1	W... (civile).	Weymouth.	Le 14 août 1913.	Grand mal de tête.
2	Di... (militaire).	Bovington.	Admis à l'hôpital le 29 août. Dit avoir été malade le 28.	Maux de tête, photophobie, rétraktion de la tête.
3	Ba... (militaire).	Weymouth.	Le 20 août.	Vomissements et mal de tête.
4	Wt... (civile).	»	Le 8 septembre.	Maux de tête avec faiblesses et envie de vomir.
5	E... (militaire).	»	Admis à l'hôpital le 8 septembre.	Maux de tête, torpeur et rigidité du cou.
6	D... (militaire).	»	Le 9 septembre.	Symptômes caractéristiques.
7	A... (militaire).	Swanage.	Porté malade à la visite du 29 septembre. Admis à l'hôpital le 1 ^{er} octobre, comme un cas de pneumonie.	Douleur sous l'omoplate droite et le long de la jambe même côté. Plus tard, fortes douleurs à la nuque, puis délire.
8	Wr... (militaire).	Bovington.	Admis à l'hôpital militaire le 10 novembre.	Torpeur, rigidité, rétraktion de la tête, délire et éruption sur le tronc.
9	Wo... (militaire).	»	Admis à l'hôpital militaire le 26 novembre.	Torpeur, vomissements, ré traktion de la tête, puis agi tation fébrile.
10	R... (militaire).	Weymouth.	Le 10 décembre.	Maux de tête, raideur du cou et vomissements.

DES 62 CAS

U DÉBUT DE LA MALADIE renseignements		OBSERVATIONS	TRAITEMENT AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Evolution
(3) Avait-il mal à la gorge avant?	Source des renseignements		
Non.	Écrit de la malade.	—	Guérison.
—	Rapports des camarades et Archives de l'hôpital.	Début probable le 28-29 août.	Guérison.
Non.	Rapport personnel du ma- lade.	—	Guérison.
Non.	Écrit de la malade.	—	Guérison.
—	Archives.	Première ponction lombaire le 19 septembre. Début probable le 8 sep- tembre.	Guérison.
—	Note du laboratoire.	—	Guérison.
—	Archives de l'hôpital.	L'examen <i>post mortem</i> ré- véla la méningite cérébro- spinale. Début probable le 27-28 sep- tembre.	Mort le 7 oc- tobre.
—	Archives.	Début probable le 9 no- vembre.	Mort le 16 no- vembre.
—	Archives.	—	Mort le 29 no- vembre.
Non.	Écrit du malade.	Subitement après un bain, ayant passé une heure dans la chambre de bain.	Guérison.

N° NOMBRE DES CAS	NOMS	LOCALITÉ	QUESTIONS POSÉES POUR FIXER LA DATE avec la source des	
			(1) Quel jour le malade ressentit-il les premiers symptômes?	(2) De quoi se plaignait-il?
11	H... (militaire).	Bovington.	Se plaint de maux de tête, après une marche de nuit, le 9 janvier. Tombé malade le 12 janvier. Admis à l'hôpital militaire le 19 janvier.	Maux de tête, torpeur, rigidité du cou.
12	Bt... (militaire).	Swansea, Pays de Galles (?)	Se sentit mal dans le train de nuit de Swansea à Poole, devant arriver à Poole à 4 heures du matin le 23 janvier.	Violent mal de tête et douleurs générales.
13	C... (militaire).	Bovington.	Le 4 février.	Douleurs dans tout le corps, mais principalement dans la tête et dans la nuque.
14	Bc... (militaire).	Sherborne.	Le 7 février.	Maux de tête et tremblements.
15	Cs... (militaire).	Bovington.	Le 11 février.	Forcé de cesser l'exercice le matin du 11 : diarrhée, malaise général comme allant avoir la grippe.
16	By... (militaire).	"	Le 11 février.	Rhume et mal à la gorge jusqu'au 11 février, quand le mal de tête commença.
17	Dy... (militaire).	Bovington.	Le 11 février.	Maux de tête, vomissements, photophobie, rigidité.
18	Ef... (militaire).	"	Le 11 février.	Diarrhée, vomissements et rétraction de la tête.
19	Hd... (militaire).	"	Le 12 février au matin. Bien portant le 11 février, sauf un rhume.	Mal de tête et douleurs générales.
20	G... (militaire).	"	Le 15 février.	Maux de tête, maux de gorge.

DÉBUT DE LA MALADIE Renseignements		OBSERVATIONS	TRAITEMENT	
(3) Avait-il mal à la gorge avant?	Source des renseignements		AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE	Évolution
—	Écrit du malade et Archives.	Vu par moi pour la première fois le 26 janvier.	—	Guérison.
Pas de souffrance; seulement mal à la gorge le 24 janvier.	Rapporté par sa femme.	—	—	Mort le 29 janvier.
Oui.	Écrit du malade et rapport de ses camarades.	Selon ses camarades, il fut malade toute la journée du 3 février, pensant avoir l'influenza. Admis à l'hôpital le 4 février.	—	Guérison.
—	Écrit du père.	—	—	Mort le 15 février.
Non.	Rapport personnel du malade.	—	—	Guérison.
Oui, voir (2).	Écrit du malade.	—	—	Guérison.
Oui, de plusieurs jours.	Rapport personnel du malade et Archives.	—	—	Guérison.
Non.	Rapport personnel du malade et Archives.	—	—	Guérison.
Non.	Écrit du malade.	—	—	Guérison.
Oui, voir (2).	Écrit du malade.	Début probable la veille, car il consulta le docteur pour la première fois le 15 au matin.	—	Guérison.

N° NOMBRE DES CAS	NOMS	LOCALITÉ	QUESTIONS POSÉES POUR FIXER LA DATE avec la source de	
			(1) Quel jour le malade ressentit-il les premiers symptômes ?	(2) De quoi se plaignait-il ?
21	Gr... (militaire).	Blandford.	Le 16 février il prit part aux exercices du matin. Admis à l'hôpital le soir à 7 heures.	Mal de dos, toute la journée et maux de tête l'après-midi.
22	Ho.... (militaire).	Bovington.	Le 20 février, quitta l'exercice à 4 heures de l'après-midi, ne se sentant pas bien. Admis à l'hôpital le soir à 11 heures.	—
23	Cx... (militaire).	Bovington.	Le 21 février.	Mal à la gorge et maux de tête.
24	T... (militaire).	"	Pas exactement connu. Admis à l'hôpital militaire le 15 février, se plaignant simplement de mal de gorge. Symptômes de méningite seulement le 21 février.	Vomissements, torpeur, rigidité des muscles, rétraction de la tête et éruption.
25	S... (militaire).	"	Porté malade à la visite du 22 février. Admis à l'hôpital militaire le 23.	Maux de tête, vomissement et rétraction de tête.
26	Tr... (civil).	Swanage.	Le 21 février.	Maux de tête, rhume, toux mal de gorge, vomissements
27	M... (militaire).	Weymouth.	Admis à la « salle de garde » militaire comme « ivre » le soir du 22 février. Porté malade à la visite du 23, et admis à l'hôpital militaire le 25, où je le vis plus tard dans la journée.	Etat subcomateux, raideur de la nuque.
28	En... (militaire).	Bovington.	Admis à l'hôpital militaire le 14 février, souffrant de mal de gorge. Premiers symptômes nets de méningite le 23 février.	Mal de tête, vomissements torpeur, attitude caractéristique.
29	Ch... (militaire).	"	Admis à l'hôpital militaire le 16 février, souffrant de mal de gorge. Premiers symptômes nets de méningite le 26 février.	Maux de tête, vomissements, torpeur, rigidité, éruption et attitude caractéristique.

U DÉBUT DE LA MALADIE renseignements		OBSERVATIONS	TRAITEMENT
(3) Avait-il mal à la gorge avant?		Source des renseignements	AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Évolution
Non.	Rapport personnel du malade.	—	Guérison.
—	Archives.	—	Mort le 22 février.
Oui, voir (2).	Rapport personnel du malade.	—	Guérison.
Oui, voir (2).	Archives.	Admis le 15 dans la même salle d'hôpital où Hd... et By... avaient été gardés jusqu'au 21 février.	Mort le 22 février.
—	Rapport des camarades et Archives.	Début probable le 21 février.	Mort le 26 février.
Oui, voir (2).	Écrit de sa fille.	—	Mort le 26 février.
—	Notes de laboratoire.	Première ponction lombaire le 25 février. Début probable le 21-22 février.	Guérison.
Oui, voir (2).	Archives.	A l'hôpital militaire, il occupait la même salle que T...	Mort le 26 février.
Oui, voir (2).	Archives.	Admis dans la même salle d'hôpital qu'occupait Bn...	Guérison.

DÉBUT DE LA MALADIE Renseignements		OBSERVATIONS	TRAITEMENT
(3) Avait-il mal à la gorge avant?	Source des renseignements		AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Évolution
—	Rapports des camarades et Archives.	Malgré sa raideur des jambes, il sortit le soir du 27 pour aller à l'église. Début probable le 26 février.	Mort le 6 mars.
—	Rapports des camarades et Archives.	Début probable le 26-27 février.	Mort le 1 ^{er} mars.
Oui, voir (1).	Rapport personnel du malade.	—	Guérison.
Seulement le mal de gorge associé à la toux.	Rapport de son médecin.	Début probable le 1 ^{er} -2 mars.	Guérison.
Oui, depuis plusieurs jours.	Écrit du malade.	—	Guérison.
Non.	Écrit de la malade.	—	Guérison.
—	Archives.	—	Guérison.
Oui, voir (2).	Rapporté par sa mère.	—	Morte le 21 mai.
—	Archives.	—	Mort le 16 mars.
	Rapport de l'O. C. 41 Devon Regt.	Début probable vers le 13 mars.	Mort le 26 mars.

N° NOMBRE DES CAS	NOMS	LOCALITÉ	QUESTIONS POSÉES POUR FIXER LA DATE avec la source de	
			(1) Quel jour le malade ressentit-il les premiers symptômes?	(2) De quoi se plaignait-il?
40	Mi... (militaire).	Bovington.	Le 14 mars.	Maux de tête atroces, douleurs au travers des épaules et le long du dos, violents vomissements.
41	Br... (militaire).	Blandford.	Le 15 mars.	Mal de tête, douleurs dans le dos.
42	Dw... (militaire).	Wareham.	Le 21 mars il se plaignait d'un rhume et crachait du sang. Il pensait avoir l'influenza. Le 22 et le 23 il était très malade. Le 24, il ne peut pas se mettre debout et on le transporta à l'hôpital militaire.	Toux, douleurs dans tout le corps, mais principalement dans les jambes.
43	Em... (civil).	Weymouth.	Le 26 mars, vu pour la première fois par le docteur le 27 mars.	Ne se plaignait pas, mais semblait lourd.
44	Cy... (militaire).	Bovington.	Tomba malade le 27 mars, pire le 28, passe à la visite le 29.	Douleurs dans la nuque le long de la colonne vertébrale.
45	Ha... (militaire).	Weymouth.	Jouait du football l'après-midi du 28 mars, étant convalescent de la roséole épidémique. Tomba subitement malade le même soir et délirait à minuit.	Semi-comateux, avec pupilles dilatées et yeux déviés vers la droite. Pas de rétraction de la nuque.
46	Sh... (militaire).	Bovington.	Le 30 mars.	Mal de tête et de gorge.
47	He... (militaire).	Wareham.	L'après-midi du 3 avril, lorsqu'il faisait de la bicyclette.	Sentiment de fatigue et raidissement, ressentis pour la première fois en descendant sa bicyclette pour gravir une côte.
48	Eo... (militaire).	Cornouaille.	Ayant une permission, quitta Wareham le 5 avril pour la Cornouaille. Passa la nuit dans la salle d'attente de la gare de Guinear Road. Arriva chez lui le 6 au matin.	Maux de tête, perte de connaissance le soir du 7.

DÉBUT DE LA MALADIE		OBSERVATIONS	TRAITEMENT
enseignements	(3) Avait-il t à la gorge avant?		
—	Source des renseignements	—	AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Évolution
Pas immé- diatement.	Écrit du malade.	—	Guérison.
Oui.	Écrit du malade.	—	Guérison.
—	Rapport de ses camarades.	—	Mort le 31 mars.
Non.	Écrit de son père.	—	Mort le 10 avril.
—	Rapports de ses camarades et Archives.	Début probable le 27-28 mars.	Mort le 2 avril.
—	Rapport du médecin.	—	Mort le 1 ^{er} avril.
Oui, voir (2).	Écrit du malade.	—	Guérison.
on.	Rapport personnel du ma- lade et écrit du malade.	—	Guérison.
vait mal à gorge déjà natin du 5 quittant Wa- am.	Rapport du médecin et de ses camarades.	Vu par le docteur pour la première fois le 7 avril. Dé- but probable le 6-7 avril.	Guérison.

DÉBUT DE LA MALADIE Renseignements		OBSERVATIONS	TRAITEMENT
(3) Avait-il mal à la gorge avant?			AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Évolution
Non.	Source des renseignements Écrit de la malade.	—	Guérison.
—	Archives.	Début probable le 12 avril.	Guérison.
Oui, environ jours.	Écrit du malade.	—	Guérison.
Non.	Écrit du malade.	—	Guérison.
Non.	Archives.	Vu par moi pour la pre- mière fois le matin du 18 avril.	Guérison.
—	Archives.	Début probable le 20 avril.	Mort le 27 avril.
Non.	Écrit du malade.	—	Guérison.
—	Rapport de ses camarades.	Début probable le 2-3 mai.	Mort le 6 mai.
Oui, voir (2).	Rapport du malade.	Début probable le 9 mai.	Mort le 13 mai.
Non.	Écrit du médecin.	—	Guérison.
Non.	Écrit du malade.	—	Guérison.

QUESTIONS POSÉES POUR FIXER LA DATE DU DÉBUT DE LA MALADIE avec la source des renseignements		TRAITEMENT AU SÉRUM ANTI- MÉNINGOCOCCIQUE — Évolution			
NOMS	LOCALITÉ	(1) Quel jour le malade ressentit-il les premiers symptômes ?	(2) De quoi se plaignait-il ?	(3) Avait-il mal à la gorge avant ?	Source des renseignements.
60 Ro.. (milit.)	Bovington.	Admis à l'hôpital militaire le 4 juin ayant une éruption purpurique, mais souffrant déjà depuis 2 ou 3 jours.	Voir (4).	—	Rapports de ses camarades et Ar- chives.
61 Hn...* (milit.)	"	Quitta l'exercice l'après- midi du 21 juin. Porté malade à la visite du lendemain matin.	Malaise, mal de tête, dou- leurs dans le dos et la nuque.	Non.	Écrit du malade.
62 Co... (milit.)	"	Admis à l'hôpital ayant de la température le 28 juin.	Rhume, mal de tête et fris- sons.	—	Rapports de ses camarades.

* Ce soldat occupait un lit, près d'une table, sous laquelle les balais et les toiles mouillées servant à laver le plancher du baraquement restaient en permanence. Début probable le 21-22 juin.